

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 06.01.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 13.07.01 Bulletin 01/28.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : SANOFI-SYNTHELABO Société anonyme — FR.

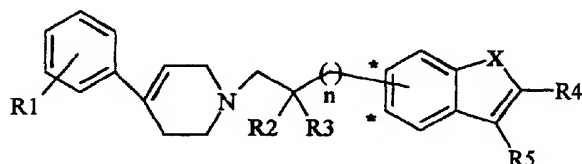
(72) Inventeur(s) : BARONI MARCO, BOURRIE BERNARD, CARDAMONE ROSANNA et CASELLAS PIERRE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) NOUVELLES TETRAHYDROPYRIDINES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

(57) La présente invention concerne des composés de formule (I) :



dans laquelle  
 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;  
 n est 0 ou 1;  
 \* représentent les positions de rattachement;  
 X représente un atome de soufre ou d'oxygène;  
 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle;  
 ainsi que ses sels ou solvates, un procédé pour leur pré-



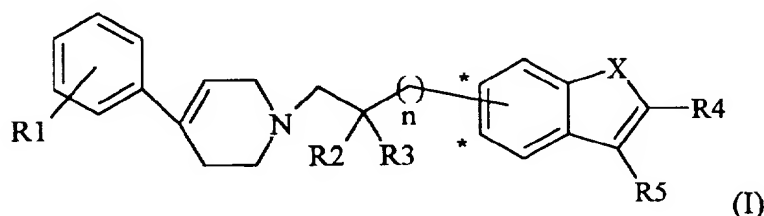
La présente invention concerne de nouvelles tétrahydropyridines, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

WO92/07831 décrit des tétrahydropyridines substituées par un groupe benzofuran-6-yl-alkyle portant une triple liaison dans la chaîne alkylque, ayant activité dopaminergique.

Il a été maintenant trouvé que certaines tétrahydropyridines, substituées par un radical benzofuran-alkyle ou benzothiophen-alkyle, possèdent une puissante activité vis-à-vis de la modulation du TNF-alpha (de l'anglais Tumour Necrosis Factor).

Le TNF-alpha est une cytokine qui a récemment suscité de l'intérêt en tant que médiateur de l'immunité, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de la fibrose etc. Ce médiateur est très élevé dans le tissu synovial inflammé et exerce un rôle important dans la pathogenèse de l'autoimmunité (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des tétrahydropyridines de formule (I) :



dans laquelle

- |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 | <p><math>R_1</math> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe <math>CF_3</math>;</p> <p><math>R_2</math> et <math>R_3</math> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;</p> <p><math>n</math> est 0 ou 1;</p> <p><math>*</math> représente les positions de rattachement;</p> <p><math>X</math> représente un atome de soufre ou d'oxygène;</p> <p>25 <math>R_4</math> et <math>R_5</math> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (<math>C_1</math>-<math>C_6</math>) alkyle;</p> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ainsi que leurs sels ou solvates.

Dans la présente description, le terme "( $C_1$ - $C_6$ )alkyle" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en  $C_1$ - $C_6$  saturé à chaîne droite ou ramifiée.

30 Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor.

Des composés préférés sont ceux où  $n$  est zéro.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_1$  est dans la position 3 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_1$  est un groupe  $CF_3$ .

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_2$  et  $R_3$  sont chacun un atome d'hydrogène.

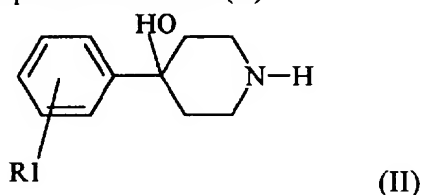
D'autres composés préférés sont ceux où  $R_4$  et  $R_5$  sont chacun un groupe méthyle.

5 Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent  
10 une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus au carbone asymétrique, lorsque l'un de  $R_2$  et  $R_3$  est un méthyle et  
15 l'autre un hydrogène, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention.

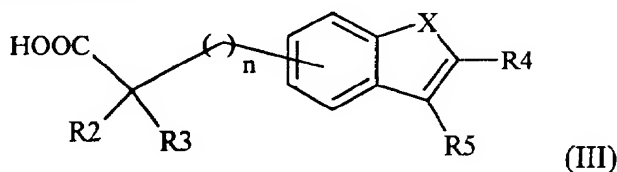
Les composés de formule (I) peuvent être synthétisés par un procédé qui prévoit

(a) de faire réagir le composé de formule (II) :



20

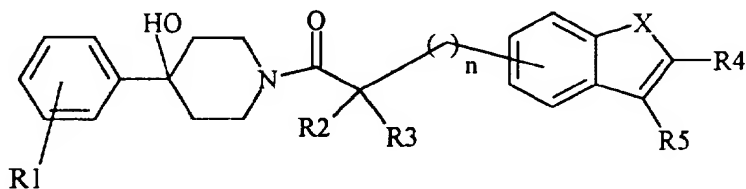
dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment, avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) :



25

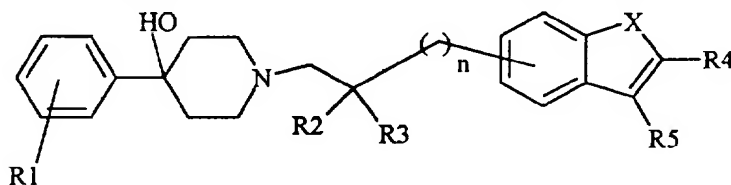
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$ ,  $n$  et  $X$  sont tels que définis ci-dessus,

(b) de réduire le groupe carbonyle du composé de formule (IV) :



(IV)

(c) de déshydrater le pipéridinol intermédiaire de formule (V) :



(V)

- 5 (d) d'isoler le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement, le transformer en l'un de ses sels ou solvates.

Comme dérivé fonctionnel approprié de l'acide de formule (III), on peut utiliser l'acide libre, éventuellement activé (par exemple avec le BOP = tri(diméthylamino)benzotriazol-1-yloxyphosphonium hexafluorophosphate), un anhydride, un anhydride mixte, un ester actif ou un halogénure d'acide, le bromure de préférence. Parmi les esters actifs, l'ester de 10 p-nitrophényle est particulièrement préféré, mais les esters de méthoxyphényle, de trityle, de benzhydryle et similaires sont également convenables.

La réaction de l'étape (a) peut être convenablement conduite dans un solvant organique à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du mélange réactionnel. 15

Il peut être préférable de réaliser la réaction à froid lorsqu'elle est exothermique, comme dans le cas où on utilise le chlorure en tant que dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III).

Comme solvant de réaction, on utilise de préférence un solvant halogéné tel que le chlorure de méthylène, le dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, le chloroforme et similaires, mais aussi d'autres solvants organiques compatibles avec les réactifs employés, par exemple le dioxane, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure tel que l'hexane, peuvent être également employés. 20

La réaction peut être convenablement conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine. 25

La réduction de l'étape (b) peut être convenablement réalisée par des agents de réduction appropriés tels que les complexes du borane, par exemple le diméthylsulfure de borane ( $[\text{CH}_3]_2\text{S-BH}_3$ ), les hydrures d'aluminium ou un hydruvre complexe de lithium et

d'aluminium dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, selon les techniques usuelles.

Par "solvant organique inerte" on entend un solvant qui n'interfère pas avec la réaction. De tels solvants sont par exemple les éthers, tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF), le dioxane ou le 1,2-diméthoxyéthane.

Selon un mode opérationnel préférentiel, on opère avec le diméthylsulfure de borane utilisé en excès par rapport au composé (II) de départ, à la température de reflux éventuellement sous atmosphère inerte. La réduction est normalement terminée après quelques heures.

La déshydratation de l'étape (c) est aisément conduite par exemple en utilisant un mélange acide acétique/acide sulfurique, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé ou bien en utilisant l'acide paratoluensulfonique dans un solvant organique, tel que par exemple le benzène, le toluène, le chlorobenzène.

Le composé voulu est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels. La base libre peut être transformée dans un de ses sels par simple salification dans un solvant organique tel qu'un alcool, de préférence l'éthanol ou l'isopropanol, un éther comme le 1,2-diméthoxyéthane, l'acétate d'éthyle, l'acétone ou un hydrocarbure comme l'hexane.

Les composés de départ de formule (II) et (III) sont connus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés intéressantes vis-à-vis de l'inhibition du TNF- $\alpha$ .

Ces propriétés ont été mises en évidence à l'aide d'un test visant à mesurer l'effet de molécules sur la synthèse du TNF- $\alpha$  induite chez la souris Balb/c par du lipopolysaccharide (LPS) d'Escherichia Coli (055 :B5, Sigma, St Louis, Mo).

Les produits à tester sont administrés par voie orale à des groupes de 5 souris Balb/c femelles (Charles River, France) âgées de 7 à 8 semaines. Une heure après, le LPS est administré par voie intraveineuse (10 $\mu$ g/souris). Le sang de chaque animal est prélevé 1,5 heure après l'administration du LPS. Les échantillons sont centrifugés, le plasma est récupéré et congelé à -80°C. Le TNF- $\alpha$  est mesuré à l'aide de kits commerciaux (R et D, Abingdon, UK).

Dans ce test, des composés représentatifs de l'invention se sont montrés très actifs, en inhibant la synthèse du TNF- $\alpha$  même à doses très faibles.

Grâce à cette activité et à leur faible toxicité, les composés de formule (I) et ses sels ou solvates peuvent bien être utilisés dans le traitement des maladies liées à des troubles

immunitaires et inflammatoires. Notamment les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéraire, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.

Les composés de formule (I) et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont administrés par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention par voie orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du

propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

10 Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend comme toujours du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires comprennent généralement de 0,001 à 100 mg, mieux de 0,01 à 50 mg, de préférence de 0,1 à 20 mg de principe actif, avantageusement de 0,5 à 10 mg.

15 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une association comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, et au moins un composé choisi parmi les agents immunosuppresseurs, tel que l'interféron bêta-1b; l'hormone adrénocorticotrope; les glucocorticoïdes tels que la prednisone ou la méthylprednisolone; les inhibiteurs de l'interleukine-1, le méthatrexate.

20 Plus particulièrement, l'invention concerne une association comprenant un composé de formule (I), ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et au moins un composé choisi parmi le roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-diméthyl-2-oxo-3-quinolinecarboxanilide), le myloran (produit de chez Autoimmune contenant de la myéline bovine), l'antegren (anticorps humain monoclonal de chez Elan/Athena Neurosciences) l'interféron  $\beta$ -1b recombinant.

30 D'autres associations possibles sont celles constituées par un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et un bloqueur des canaux potassiques, tel que par exemple la fampridine (4-aminopyridine).

35 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une méthode de traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires, notamment l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et

cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiniques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, l'attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations, comprenant l'administration d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec d'autres principes actifs.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1

**5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzothiophène et son oxalate.**

**1a) 5-(2-(4-Hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)pipéridino)éthyl)benzothiophène**

On agite à la température ambiante pendant 3 heures un mélange de 1,47 g (0,006 mole) de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)pipéridine, 30 ml de chlorure de méthylène, 2,25 ml (0,0162 mole) de triéthylamine, 1,15 g (0,006 mole) d'acide benzothiophén-5-ylacétique (préparé selon la méthode décrite dans J. Med. Chem. 1997, 40(7):1049-72) et 2,7 g (0,006 mole) de BOP. On ajoute au mélange de l'acétate d'éthyle on lave avec l'acide chlorhydrique 1N, ensuite avec de l'eau, avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> et encore avec de l'eau. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On chauffe au reflux pendant 5 heures le produit brut ainsi obtenu, dissout dans 20 ml de THF anhydre et on y ajoute 1,1 ml d'une solution de BH<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>S et 15 ml de THF anhydre. On refroidit jusqu'à 0°C et on y ajoute goutte à goutte 20 ml de méthanol. On chauffe pendant 30 minutes au reflux, on évapore le méthanol et on reprend le résidu dans un mélange NH<sub>4</sub>OH/acétate d'éthyle=1/1. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. On obtient 0,9 g du produit du titre.

**1b/ 5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzothiophène et son oxalate.**



On chauffe 0,8 g (0,0042 mole) d'acide paratoluènesulfonique et 45 ml de chlorobenzène et on distille 25 ml de solvant. On prépare un appareil Markusson en atmosphère d'azote et on ajoute au mélange, après refroidissement, 0,9 g (0,0022 mole) du produit de l'étape précédente dissout dans 25 ml de chlorobenzène. On chauffe au reflux pendant 2 heures et on verse dans une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$ . On sépare les deux phases, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre (base) et on prépare son sel oxalate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturé en acide oxalique.

P.F. (oxalate) 195-197°C.

#### EXEMPLE 2

**5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

##### 2a/ Acide benzofuran-5-ylacétique

On mélange 5 g (0,033 mole) d'acide *p*-hydroxyphénylacétique dans 30 ml de DMSO et on y ajoute 5,7 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 50%. Après 10 minutes à la température ambiante on y ajoute 5,16 ml (0,033 mole) de bromoacétaldéhyde diméthylacétale et on chauffe à 110 °C pendant 4 heures. On verse dans de l'acide chlorhydrique 1N et on extrait avec du diéthyléther, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On mélange 7,85 g (0,029 mole) du produit ainsi obtenu dans 50 ml d'éthanol absolu et on y ajoute 1,5 mmole d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux pendant 3 heures. On évapore l'éthanol on reprend avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$  à 5% jusqu'à pH neutre, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On chauffe au reflux 6,57 g d'acide polyphosphorique avec 40 ml de benzène et après 15 minutes on y ajoute 7,06 g du produit obtenu ci-dessus, dissout dans 4 ml de benzène et chauffe au reflux pendant une heure. On élimine le benzène, on lave à l'eau, avec une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$  et avec une solution saline. On obtient le produit du titre qui est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=9/1. On obtient ainsi 0.93 g du produit du titre.

**2b/ 5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 2a/ au lieu de l'acide benzothiophén-5-ylacétique, on obtient le composé du titre.

P.F. (oxalate) 189-191°C.

**EXEMPLE 3**

**6-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

**3a/ Acide benzofuran-6-ylacétique**

5 En opérant comme décrit dans l'exemple 2a/ mais en utilisant l'acide *m*-hydroxyphénylacétique au lieu de l'acide *p*-hydroxyphénylacétique on obtient le composé du titre.

10 **3b/ 6-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 3a/ au lieu de l'acide benzothiophén-5-ylacétique, on obtient le composé du titre.

P.F. (oxalate) 179-181°C.

**EXEMPLE 4**

15 **2,3-Diméthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

**4a/ Acide (2,3-diméthylbenzofuran-5-yl)acétique**

On mélange 5 g d'acide *p*-hydroxyphénylacétique (0,033 mole) dans 100 ml d'éthanol absolu et on y ajoute 1,6 mmole d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux pendant 3 heures. On évapore l'éthanol on reprend avec de l'éther éthylique et on lave avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5% jusqu'à pH neutre, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On chauffe au reflux 6 g (0,033 mole) du produit ainsi obtenu dans 150 ml d'acétone anhydre. On y ajoute 4,45 g (0,033 mole) de bromure de crotyle, 9,33 g de carbonate de potassium et 480 mg d'iodure de sodium et on chauffe au reflux pendant 12 heures. On filtre le carbonate de potassium, on évapore l'acétone on reprend avec de l'éther éthylique et on lave à l'eau. On évapore le solvant et on chauffe le produit à 220°C sans solvant pendant 30 minutes. On dissout 500 mg du produit ainsi obtenu dans 20 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 0,548 g d'iode et 0,124 microl de SnCl<sub>4</sub>. On agite pendant 3 heures, on verse dans un mélange eau/glacé et on neutralise avec une solution de NaOH 0,5 N. On lave la phase organique avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium à 5% et ensuite avec de l'eau. On chauffe au reflux pendant 24 heures 0,37 g du produit ainsi obtenu avec 150 ml de méthanol et 0,43 g de NaOH. On évapore le solvant, on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH acide et on extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient le produit du titre qui est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane=7/3.

20

25

30

35

**4b/ 2,3-Diméthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 4a/ au lieu de l'acide benzothiophèn-5-ylacétique, on obtient le composé du titre.

5 P.F. (oxalate) 206-208°C.

**EXEMPLE 5**

**2-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

**5a/ Acide (2-méthylbenzofuran-5-yl)acétique**

10 En opérant comme décrit dans l'exemple 4a/ mais en utilisant le bromure d'allyle au lieu du bromure de crotyl, on obtient le composé du titre.

**5b/ 2-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

15 En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 5a/ au lieu de l'acide benzothiophèn-5-ylacétique, on obtient le composé du titre.

P.F. (oxalate) 161-163°C.

**EXEMPLE 6**

**3-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

20 **6a/ Acide (3-méthylbenzofuran-5-yl)acétique**

On chauffe au reflux pendant 5 heures 5 g (0,027 mole) de *p*-hydroxyphénylacétate d'éthyle, 120 ml d'acétone, 7,8 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 400 mg d'iodure de sodium et 2,19 ml de chloroacétone. On filtre le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, on évapore le solvant on reprend à l'éther éthylique et on lave à l'eau. On mélange 3,64 g du produit obtenu dans 25 ml de 2,2-diméthoxypropane et on y ajoute 0,4 mmole d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux pendant 3 heures. On y ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% et ensuite avec une solution saline. On chauffe au reflux 4,2 g d'acide polyfosforique avec 24 ml de benzène et après 15 minutes on y ajoute 3,66 g du produit obtenu ci-dessus, dissout dans 4 ml de benzène et chauffe au reflux pendant 30 une heure. On élimine le benzène, on lave à l'eau, avec une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et ensuite avec une solution saline. On purifie le produit par flash-chromatographie en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=9/1. On mélange le produit ainsi obtenu à une solution de 0,22 g de KOH en 5,5 ml de méthanol et on chauffe à 80 °C pendant 2 heures. On évapore le solvant et on reprend le résidu dans une solution d'acide 35 chlorhydrique 1N et on extrait au chlorure de méthylène. On sépare les deux phases, on

sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre.

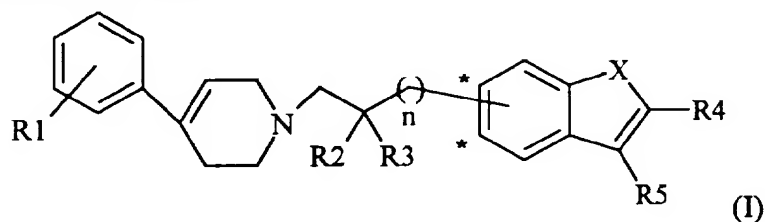
**6b/ 3-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl) benzofurane et son oxalate.**

5 En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 6a/ au lieu de l'acide benzothiophène-5-ylacétique, on obtient le composé du titre.

P.F. (oxalate) 197-198°C.

# REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) :



5 dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  $CF_3$ ;

$R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;

$n$  est 0 ou 1;

10 \* représente les positions de rattachement;

$X$  représente un atome de soufre ou d'oxygène;

$R_4$  et  $R_5$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle;

ainsi que leurs sels ou solvates

15 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel  $n$  est zéro.

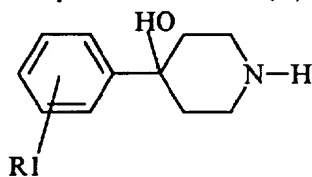
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel  $R_1$  est dans la position 3 du benzène.

4. Composé selon la revendication 1 dans lequel  $R_2$  et  $R_3$  sont chacun un atome d'hydrogène.

5. Composé selon la revendication 1 dans lequel  $R_1$  est un groupe  $CF_3$ .

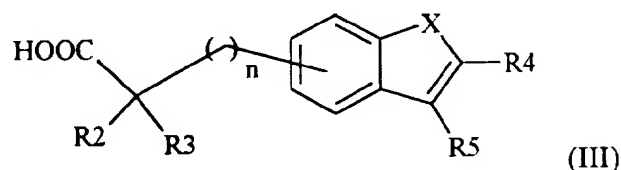
20 6. Composé selon la revendication 1 dans lequel  $R_4$  et  $R_5$  sont chacun un groupe méthyle.

7. Procédé pour la préparation du composé de la revendication 1, caractérisé en ce que (a) on fait réagir le composé de formule (II) :



25

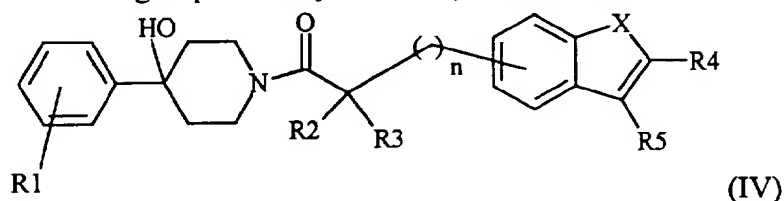
dans laquelle  $R_1$  est défini selon la revendication 1, avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) :



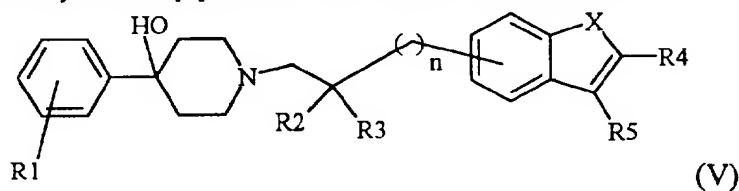
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$ ,  $n$  et  $X$  sont tels que définis selon la revendication 1,

5

(b) on réduit le groupe carbonyle du composé de formule (IV) :



(c) on déshydrate le pipéridinol intermédiaire de formule (V) :



10

(d) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement, on le transforme en l'un de ses sels ou solvates.

8. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

15

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 50 mg de principe actif.

20

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou d'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires, l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones, l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse

25

5

respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéraire, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques, les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales, les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.

10



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2803593

N° d'enregistrement  
national

FA 582298

FR 0000113

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 99 65880 A (KLUXEN FRANZ WERNER ; MERCK PATENT GMBH (DE); JONAS ROCHUS (DE); WO) 23 décembre 1999 (1999-12-23) * page 2, ligne 31 - page 3, ligne 10; revendications *	1,8-10	C07D409/10 C07D407/10 A61K31/44 A61P9/10 A61P11/00 A61P17/00
A	GB 2 310 376 A (MERCK SHARP & DOHME) 27 août 1997 (1997-08-27) * abrégé * * page 33 - page 36; exemples 36,37 *	1,8-10	A61P25/00 A61P35/00 A61P37/00 C07D409/10 C07D211/70
A	DE 20 60 816 A (MERCK PATENT GMBH) 29 juin 1972 (1972-06-29) * page 1, ligne 1 - page 2, ligne 7 *	1,8-10	C07D333/52 C07D307/78
A	WO 92 19594 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 12 novembre 1992 (1992-11-12) * page 3, ligne 33 - page 5, ligne 34; revendication 1 * * page 16, ligne 32 - page 17, ligne 31 *	1,8-10	
D,A	WO 92 07831 A (WARNER LAMBERT CO) 14 mai 1992 (1992-05-14) * revendications 1,8-12 * * page 34 - page 38; tableau *	1,8-10	<div>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</div> C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
21 septembre 2000		Paisdor, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	